Lane Medical Library

Aus der
Dermatologischen Universitäts-Klinik und Poliklinik
in München.
Vorstand: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. von ZUMBUSCH.

# Ueber orale Syphilis-Therapie und -Prophylaxe.

## INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung

der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

KARL KINKELDEY
Medizinalpraktikant

München 1926.

Gedruckt mit Genehmigung der medizin. Fakultät München.
Referent: Privatdozent Dr. J. Mayr.

Meinen Eltern gewidmet.

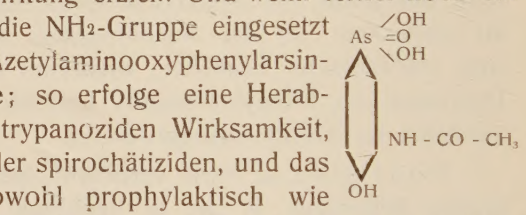
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154015_0286

Bei den Untersuchungen über die Wirkung von arsenhaltigen Mitteln auf die Syphilis wurden von Ehrlich und Hata im Jahre 1909 auch die substituierten Derivate der Phenylarsinsäure einer Prüfung unterzogen. Dabei fanden sie in den Tierversuchen unangenehme Nebenwirkungen, die besonders das Zentralnervensystem betrafen. Wegen dieser toxischen Wirkungen wandten sie sich von dem 5-wertigen Arsen ab, und es gelang ihnen, in einer Verbindung des 3-wertigen Arsens, dem Salversan, das souveräne Mittel gegen die Syphilis zu entdecken. In der Nachkriegszeit unternahmen es nun französische Forscher, wiederum eine Reihe von Derivaten der Phenylarsinsäure herzustellen und diese zunächst an Tieren auszuprobieren.

Fourneau in Paris veröffentlichte 1921 eine vorläufige Mitteilung, in der er berichtete, daß er in der Oxyaminophenylarsinsäure unter der Nr. 189 ein Präparat hergestellt habe, welches nach ihm und seinen Mitarbeitern bei Trypanosomen, Spirillosen und experimenteller Syphilis deutliche Heilwirkung habe. Die toxischen Wirkungen, die Ehrlich bei diesen Mitteln gesehen habe, insbesondere auf das Nervensystem, seien bei seinen Versuchen nicht aufgetreten, und er meinte, daß an den damaligen Nebenerscheinungen wohl Verunreinigungen der Mittel, vor allem das Natriumarsenit, das er in deutschen Atoxylpräparaten gefunden habe, schuld gewesen seien. Es sei ihm jedoch gelungen, ganz reine Präparate herzustellen. In einer weiteren Veröffentlichung kam dann Fourneau und seine Mitarbeiter Navarro-Martin und Tréfouel nochmals auf die damals von Ehrlich beobachteten Nebenerscheinungen zu sprechen. Diese sagte er könnten insbesondere nicht auf die Phenylarsingruppe an sich bezogen werden und seien durch Einführung von geeigneten Radikalen in die Gruppe vermeidbar. Er stellte nun viele Derivate der

Phenylarsinsäure her und machte mit ihnen zahlreiche Tierversuche, um die spirochäten- und trypanosomentötende wie auch toxische Wirkung zu prüfen. Es ergab sich, daß einzig die Einführung einer $NH_2$-Gruppe in die Phenylarsinsäure in Parastellung therapeutisch wirksamer und dabei weniger toxisch war. Wenn man ferner eine zweite $NH_2$-Gruppe in Orthostellung zu der ersten fügte, so sank die Toxizität noch mehr. Die trypanozide Wirkung war jedoch gering und auch unregelmäßig, da eine schnelle Ausscheidung des Präparates durch den Urin stattfand. Durch die Einführung von Hydroxylgruppen in die Phenylarsinsäure, sagt Fourneau, wobei ebenfalls eine besondere Stellung des Substituenten zum Arsen nötig sei, habe er stärkere parasitizide Wirkung erzielt. Und wenn ferner noch ein Azetylrest in die $NH_2$-Gruppe eingesetzt werde, sodaßAzetylaminooxyphenylarsinsäure entstehe; so erfolge eine Herabsetzung der trypanoziden Wirksamkeit, jedoch nicht der spirochätiziden, und das Mittel sei sowohl prophylaktisch wie therapeutisch auch bei stomachaler Anwendung gegen Syphilis wirksam. Es sei bei höheren Dosen auch eine neurotoxische Wirkung aufgetreten, jedoch sei die Grenze, bis zu der man gehen könne, viel höher, als von Ehrlich damals angegeben worden sei. Das Mittel wurde als Natriumsalz verwendet und als Präparat 190 oder Stovarsol im Handel bezeichnet.




Mit den von Fourneau als wirksam empfohlenen Mitteln, der Oxyaminophenylarsinsäure oder Präparat 189 und dem Azetylderivat dieser Säure, dem Präparat 190 oder Stovarsol, machten nun die französischen Forscher Levaditi und Navarro-Martin sowie Fournier, Guénot und Schwartz ausgedehnte Versuche an Tieren und dann auch an Menschen, und sie berichten darüber in einer großen Anzahl von Artikeln. Indem Levaditi und seine Mitarbeiter eine Wirksamkeit des oral gegebenen Stovarsols auf die Spirochäten fanden, schlugen sie einen neuen Weg in der Behandlung der Lues mit Arsenmedikamenten ein.

Schon vorher hatten sie die Wirksamkeit subkutaner Injektionen dieser aromatischen Arsenverbindung nachgewiesen, und auch das Präparat 189 war bei subkutaner und intramuskulärer Applikation geprüft worden. Ueber letzteres berichtet Levaditi und Navarro-Martin, daß es eine Heilwirkung bei der Spirillenerkrankung des Huhnes und bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens habe, und sie geben zugleich die Dosen an. Und zwar wurde das Natriumsalz der Oxyphenylarsinsäure (Präparat 198) sowohl bei subkutaner Injektion, in Wasser gelöst, wie auch intramuskulär, in Oel, reaktionslos vertragen. Seine Dosis curativa war bei der Hühnereispirillose 0,05 g pro kg, die Dosis tolerata in wässeriger Lösung 0,4 g pro kg. Wurden die Tiere infiziert und zur gleichen Zeit mit der doppelten Heildosis behandelt, so wurde das Angehen der Infektion verhindert. Prophylaktisch wirkte jedoch die doppelte Heildosis nicht, wenn sie 4 Tage vor der Infektion gegeben wurde. Für das Kaninchen fanden die Autoren daß die Dosis tolerata 0,4 g pro kg bei bei subkutaner und 0,25 g pro kg bei intravenöser Anwendung war. Die Dosis curativa war bei subkutaner Applikation (Lösung in Wasser) 0,175—0,2 pro kg und wenn das Mittel intramuskulär gegeben wurde, in 10%iger Suspension mit Olivenöl, so wirkte eine Dosis von 0,1 g pro kg heilend. Daß bei der intramuskulären Verabfolgung eine geringe Heildosis nötig war, werde, meinten die Forscher, dann klar, wenn man bedächte, daß die Ausscheidung des Mittels durch das Oel um vieles verlangsamt werde und es länger im Blute kreisen könne, wohin es nur allmählich, in kleinen Schüben gelange. Somit schlossen sie, daß sowohl die Oxyaminophenylarsinsäure wie ihr Salz und ihr Azetylderivat eine sichere Heilwirkung auf die Syphilis des Kaninchens habe. Ebenso machten Fournier, Guénot und Schwartz Versuche mit dem Präparat 189 bei der Behandlung der Syphilis. Sie applizierten ebenfalls das Mittel subcutan oder intramuskulär und fanden bei verschiedenen Syphilisstadien eine rasche und starke Einwirkung auf die syphilitischen

Erscheinungen, nur ausnahmsweise zeigte sich ein hartnäckiges Zurückbleiben der Treponemen. Der Allgemeinzustand war gut, es zeigte sich sogar eine Gewichtszunahme. Ihr Gesamteindruck war, daß das Präparat 189 dem Salvarsan und Neosalvarsan in der Wirkung doch etwas nachstehe, daß es weniger verläßlich sei und mehr zu Rezidiven führe. Sein Vorzug liege darin, daß es nicht intravenös, sondern in den anderen parenteralen Applikationsweisen gegeben werden könne.

Das Präparat 189 sollte jedoch in seiner Geltung gegenüber dem Präparat 190 von Fourneau, dem Stovarsol, ganz zurücktreten, da Levaditi und Mitarbeiter im Jahre 1922 zeigten, daß Stovarsol vom Darm aus bessere Wirkung hatte, als wenn es injiziert wurde und somit ein neues, auf bequeme Weise zu gebendes, internes Mittel, als auf die Syphilis wirkend, angaben. Die dazu führenden Versuche waren folgende: Es wurden Kaninchen und auch Affen mit Spirochäten infiziert und ihnen Stovarsol per os gegeben, und es ergab sich, daß nicht nur die Lues in verschiedenen Stadien geheilt, sondern auch eine präventive Wirkung und Koupierung noch mehrere Stunden nach der Infektion erzielt wurde. Die prophylaktische Wirkung des oral gegebenen Natriumsalzes des Azetylderivates der Oxyaminophenylarsinsäure beobachteten die Autoren an 21 Kaninchen. Zum Teil hatten die Tiere Scarifikationen mit dem Virus neurotrope oder Scrotalimpfungen oder eine Infizierung mit dermotropen Stämmen (Truffi und Fournier-Schwartz) erhalten und bekamen dann Stovarsol per os und zwar 2, 5, 6, 12 und 24 Stunden, 2 Tage und noch 7 Tage nach der Infektion. Während nun infizierte Kontrolltiere mit typischen Erscheinungen erkrankten, hatte bei den anderen das Stovarsol jeglichen Ausbruch von syphitischen Erscheinungen verhindert. Zum anderen Teil wurden die Tiere einer Infektion durch den Coitus ausgesetzt, indem man Kaninchenweibchen sich mit florid-syphilitischen Kaninchenböcken paaren ließ. Diejenigen Tiere, die Stovarsol erhalten hatten, blieben gesund, während ein Teil, dem nichts verabfolgt worden

war, erkrankte. Als noch wirksame Minimaldosis zeigte sich 0,1 g pro kg, während 0,66 g die Dosis toxica und 0,3—0,4 g die Dosis curativa war.

Außer der prophylaktischen Wirksamkeit erwiesen die Forscher des weiteren auch die therapeutische Wirkung des Stovarsols an Tieren, indem sie Versuche mit Kaninchen und Affen machten, die syphilitische Erscheinungen und positiven Spirochätenbefund hatten. Diese erhielten, nachdem man sie zunächst 24 Stunden hatte hungern lassen, 10—20 ccm einer 10% igen Lösung Stovarsol per os. Dabei beobachteten die Autoren ein schnelles Verschwinden der Spirochäten aus den Krankheitsprodukten, während diese selbst sich zurückbildeten und vernarbten, und rasche definitive Heilung der syphilitischen Erscheinungen. Ueber 4 der angestellten Experimente sei des Näheren berichtet:

I. Ein 2750 g schweres Kaninchen hatte Läsionen am Präputium, die reichlich Treponemen aufwiesen. Es bekam 2 g Stovarsol per os, worauf die Spirochäten zu schwinden begannen. Nach einer neuerlichen Eingabe von 2g Stovarsol war am 4. Tage die Heilung der Läsionen und vollkommener Schwund der Spirochäten zu konstatieren.
Die Gesamtdosis war also 4g = 1,5 g pro kg.

II. Ein 3080 g schweres Kaninchen hatte Knoten am Scrotum und einen kleinen Schanker, der reich an Treponemen (Virus Fournier-Schwartz) war. Es erhielt 2 gr von 190 per os. Die Spirochäten verschwanden vom 1. Tage an und die Noduli wurden kleiner. Vollständig und definitiv war das Tier am 6. Tage geheilt. Die Gesamtdosis war 2 gr = 0,66 pro kg.

III. Ein 3150 g schweres Kaninchen hatte offene Wunden am Präputium und am After, es waren reichlich Spirochäten (cuniculi) nachzuweisen. Das Tier erhielt 1 g Stovarsol. Die Spirochäten verschwanden schon am 2. Tage und die Wunden heilten am 3. Tage. Rezidive blieben aus und es erfolgte keine Gewichtsabnahme. 1 gr = 0,33 pro kg.

IV. Ein Affe, Macacus cynomolgus, wurde an den Augenbrauen geimpft mit einem menschlichen Spirochätenstamm. 12 Tage nach der Impfung wies er papulöse Effloreszenzen mit positivem Spirochätenbefund auf. 9 Tage später, als zahlreiche Treponemen in den Erscheinungen vorhanden waren, wurde ihm 1,5 g von 190 eingegeben. Am 3. Tage sah man die Erscheinungen sich überhäuten und der Affe erhielt nochmals 1 gr Stovarsol. Das Verschwinden der Spirochäten trat ebenfalls am 3. Tage, die vollständige Heilung am 6. Tage ein.

Durch die Resultate des prophylaktisch wirkenden Stovarsols bei den Tierversuchen angeregt, machten Levaditi und seine Mitarbeiter Navarro-Martin, Fournier, Guénot und Schwartz nun die ersten Versuche mit Präventivgaben an Menschen. 2 Versuchspersonen, die nie Syphilis gehabt hatten, und deren Wassermannreaktion negativ war, ließen sich an beiden Armen mit syphilitischem Material infizieren. Ein Macacus cynomolgus wurde zugleich zur Kontrolle mit demselben Material an den Augenbrauenbögen geimpft. Während der eine Mann 5 Stunden nach der Infizierung eine einmalige Gabe von 2 gr Stovarsol per os erhielt, ließ man dem anderen diese Dosis zweimal nehmen, und zwar nach $2\,^1/_2$ und nach 16 Stunden. Bei beiden Personen traten nun keinerlei Erscheinungen auf, sie erkrankten nicht und ihre Wassermannreaktion blieb negativ bei monatelanger Beobachtung. Der zur Kontrolle infizierte Affe erkrankte am 11. Tage mit einem syphilitischen Geschwür. Ferner berichten die Autoren im Einzelnen über 21 Personen, die mit Partnern verkehrt hatten, welche zwar nicht absolut sicher, aber doch höchstwahrscheinlich sie syphilitisch infizieren mußten. Diese Personen erhielten mehrfache Gaben von Stovarsol 0,75—1,5 gr pro die, insgesamt 4—7 gr, und es wurden keinerlei Krankheitserscheinungen beobachtet. An Nebenwirkungen des Mittels traten vorübergehende Temperatursteigerungen, leichte Erytheme und unerhebliche Störungen von Seiten des Verdauungstraktus auf. Außerdem stellten sie die gleiche

Wirkung des Stovarsols bei 2 Ehefrauen fest, welche, selbst ohne Krankheitserscheinung und mit negativer Wassermannreaktion, beide mit ihren Gatten verkehrt hatten, die an Geschwüren mit positivem Spirochätenbefund am Präputium litten. Die eine Frau erhielt 7 g Stovarsol per os, die andere 6 g, innerhalb von 5—6 Tagen, und in der Folge traten keine Erscheinungen auf, die Wassermann'sche Reaktion blieb negativ.

Die französischen Forscher machten nun aber auch, während die oben geschilderten Fälle die prophylaktische Wirksamkeit, bezw. eine koupierende Frühbehandlung betreffen, mit dem Stovarsol Heilversuche an Menschen, 30 Personen, die Primäraffekte, und 42, welche sekundäre Erscheinungen von Syphilis hatten, wurden so behandelt, ferner noch 8 Tertiärfälle. Die Patienten bekamen pro Tag per os 1 g Stovarsol = 4 Tabletten zu 0,25 g, mit etwas Wasser des Morgens. Dieses verabreichte man ihnen 5—7 Tage lang, und nach einem gleich langen Intervall wurde die Kur bis zur Gesamtdosis von 12—16 g im 1. Monat fortgesetzt. Es zeigte sich nun, daß die Spirochäten oft bereits nach 24—48 Stunden von der Oberfläche der Läsionen schwanden, sie konnten nicht mehr nachgewiesen werden. Die Primäraffekte überhäuteten sich in 5—14 Tagen und sonstige Hauterscheinungen bildeten sich zurück. Die Roseola verschwand ebenfalls nach einigen Behandlungstagen und nässende Papeln trockneten ein. Unter anderem hatte sich ein enormes zerfallenes Gumma der Supraclaviculargegend, welches die großen Gefäße anzugreifen drohte, von 4 cm Tiefe und 7 cm Durchmesser, in 6 Tagen gereinigt und war innerhalb eines Monats vernarbt. So zeigte sich prompte Reaktion der Lues aller Stadien auf die innerliche Stovarsoldarreichung. Es blieben aber auch einige Fälle resistent gegen die Behandlung und Rezidive traten auf. So berichten die Autoren, daß 2 Schanker, 2 Fälle mit sekundären Erscheinungen, ein Gumma und eine Iritis unbeeinflußt blieben. Außerdem traten 4 Rezidive bei Lues II ein bis zwei Wochen nach der 1. Kur auf und 6 mal solche 1—2 Monate, ein Neurorezidiv und ein Ikterus wurden beobachtet. Der

Einfluß auf die Wassermannreaktion zeigte sich nur in 6 Fällen, in denen dieselbe negativ wurde. Die Allgemeinwirkung des Mittels war meist günstig. Jedoch zeigten sich als Nebenwirkungen leichte Fieberreaktionen, in 2 Fällen flüchtige Erytheme und bei einem ikterischen Patienten, der 16,75 g in 25 Tagen erhalten hatte, ein generalisiertes Exanthem, welches 4 Wochen anhielt. Auf Grund ihrer Erfahrungen empfahlen nun die Autoren das Stovarsol hauptsächlich als Prophylaktikum, und sie meinten, daß es für eine heilende Behandlung gegebenenfalls nur kombiniert, z. B. mit Wismut, in Betracht komme.

Von den deutschen Autoren, die als nächste Versuche mit Stovarsolbehandlung machten, sei Oppenheim in Wien als Erster genannt. Die erste Mitteilung von ihm fand im Februar 1924 statt. Darin gibt Oppenheim zunächst einen Rückblick auf die Versuche und Erfahrungen, welche die französischen Forscher bei der internen Syphilisbehandlung mit Stovarsol gemacht hatten, und er weist darauf hin, daß man bei uns, gegenüber den westlichen Ländern nur wenig Versuche mit interner Darreichung von Luesmitteln unternommen habe. Der Vorzug dieser sei die bequeme Art der Darreichung, jedoch hätten sich diese Mittel als unwirksam und darmreizend erwiesen, z.B. die internen Quecksilberpräparate. Vom Merlusan sei behauptet worden, daß es die syphilitischen Krankheitserscheinungen zum Schwinden bringe und die Seroreaktion negativ mache. Es sei jedoch unbekannt, ob diese Wirkung dem Mittel tatsächlich innewohne, und auch der Einfluß auf den Darm sei nicht geklärt. Kalomel-Metem solle ebenfalls angeblich auf syphilitische Erscheinungen deutlich einwirken. Sodann berichtete der Autor des Näheren über die von ihm gemachten Erfahrungen, welche zunächst nur 6 Fälle betrafen. Es handelte sich sowohl um solche Personen, die primäre als auch solche, die sekundäre Syphilis hatten. Während die Franzosen bei der Stovarsoldosierung täglich 1 g gegeben hatten, ließ Oppenheim anfänglich eine Tablette, dann 3 Tabletten zu 0,25 g darreichen. Die Patienten nahmen das Mittel

des Morgens auf den nüchteren Magen $^1/_2$ Stunde vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser. Nachdem 3 Tage lang Stovarsol verabfolgt war, wurden ebensolange Pausen eingeschaltet. Das Mittel wurde gut vertragen und es traten keine Störungen auf. Es zeigte sich eine spezifische und günstige Wirkung des innerlich gegebenen Mittels auf die Spirochäten und syphilitischen Erscheinungen, die Oppenheim bezüglich ihrer Stärke mit der des Quecksilbers, Salvarsans und Wismuts vergleicht. So bestand in einem Falle, wo es sich um seronegative Lues handelte, eine sklerosierende Erosion und Skleradenitis inguinalis. Die Spirochäten waren in reichlichem Maße vorhanden. Als am Tage darauf eine Gabe von 3 Tabletten Stovarsol verabfolgt war, verschwanden sie schon nach einer Stunde und waren bei genauer Untersuchung nicht mehr nachzuweisen. Zugleich fand eine Verstärkung der lokalen Erscheinungen statt, es trat eine Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion auf. Ebenso wurde bei einem zweiten Falle die Beobachtung gemacht, daß die vorher nachgewiesenen Spirochäten auf eine Gabe von 3 Tabletten Stovarsol verschwunden waren. Die lokalen Erscheinungen der Sklerose und das bestehende Labienoedem wurden zunächst größer, dann aber kleiner. Die Sklerose begann sich zu überhäuten. Die Wassermann'sche Reaktion, welche zuvor negativ gewesen war, wurde positiv. Der Autor setzte die Therapie dann mit einer Neosalvarsankur, die mit Quecksilber kombiniert wurde, weiter fort. In einem weiteren Falle konnte Oppenheim ebenfalls zunächst ein Stärkerwerden der lokalen klinischen Erscheinungen beobachten, dieser betraf eine sekundäre Syphilis mit Exanthem und Papeln. Es folgte hierbei ein schnelles Abklingen. Die bestehenden Erscheinungen wurden also zunächst nicht kleiner. Einen weiteren Fall führt er noch an, wo ebenfalls zunächst keine Veränderung des bestehenden Primäraffektes stattfand, jedoch die Untersuchung auf Spirochäten ein negatives Resultat ergab. Hier war eine einzige Dosis innerlich gegebenen Stovarsols wirksam gewesen, während dieses eine Dosis von den anderen

Luesmitteln nicht fertiggebracht hatte. Somit konstatierte Oppenheim eine starke Einwirkung auf die Spirochäten. Herbeiführung der Ueberhäutung von Sklerosen, Abblassen von Exanthemen und zunächst ein Stärkerwerden der lokalen Erscheinungen. Er fügt seiner ersten Mitteilung bei, daß er noch kein Urteil habe über den Verlauf der Syphilis, das Auftreten von Rezidiven, über die prophylaktische Wirkung des Stovarsols und den Einfluß auf die Seroreaktion. Bald darauf veröffentlichte er einen Bericht, nachdem er weitere 5 Personen mit Lues I und II in Stovarsolbehandlung genommen hatte. Bei diesen habe er wiederum ein Verschwinden der Spirochäten, oft schon nach einer Stunde, Heilung der Primäraffekte, Schwund des Exanthems und auch ein Negativwerden der Seroreaktion nach der Gesamtdosis von 56 Tabletten festgestellt. Es ist ebenfalls keinerlei Schädigung aufgetreten. Auch wies er darauf hin, daß Levaditi das Stovarsol hauptsächlich als Prophylaktikum empfohlen habe, und daß er diesem Mittel als Heilmittel und Abortivum noch skeptisch gegenüberstände und eine Kombination mit Wismut beantragte. Er selbst sei ebenfalls der Meinung, man solle seronegative Primärfälle nicht mit Stovarsol allein, sondern auch mit Bismogenol behandeln.

Die nächsten Mitteilungen von Oppenheim über Stovarsol fanden dann auf der 88. Versammlung der „Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte“ statt, die vom 21. — 27. September 1924 tagte. Hier berichteten außer ihm noch mehrere deutsche Autoren über ihre Erfahrungen mit Stovarsol. Inzwischen waren auch von Gruss in Wien und Krösl in Innsbruck Veröffentlichungen erschienen, die einen gemeinsamen, mit Stovarsol behandelten Fall betrafen, zu dem Oppenheim ebenfalls Stellung nahm. Es handelte sich um einen Mann, welcher ein syphilitisches Ulcus und Skleradenitis inguinalis hatte. Er kam Anfang Januar in Innsbruck in Behandlung, seine Wassermannreaktion war negativ. Das Ulcus wurde lokal wegen eventueller Mischinfektion mit Carbol verätzt und mit Jodoform behandelt, und der Patient erhielt jeden zweiten Tag

4 Stovarsoltabletten. Nach 17 Tagen war das Ulcus nur noch stecknadelkopfgroß, die Drüsenschwellung war stärker geworden, Wassermann'sche Reaktion negativ. Bis Anfang Februar wurden im Ganzen 56 Tabletten Stovarsol verabreicht, der Primäraffekt war fast völlig überhäutet und der Mann trat aus der Behandlung aus. Er erschien jedoch März desselben Jahres wieder in der Ambulanz, mit der Angabe, seit 10 Tagen einen Hautausschlag zu haben. Er wies ein großpapulöses Syphilid auf und zeigte außerdem einen von neuem erodierten Primäraffekt, bestehend in einem hellergroßen Ulcus mit positivem Spirochätenbefund. Zugleich ergab die Untersuchung des Blutes, daß die Wassermann'sche Reaktion jetzt positiv war. Somit schloßen die Autoren, daß Stovarsol hier als Abortivum bei einem seronegativem Primäraffekt versagt habe. Oppenheim meinte dazu, daß man Stovarsol, wie ja auch Levaditi angegeben habe, zur Abortivkur nicht allein nehmen dürfe, außerdem komme bei der Wirkung auch vielleicht noch fehlerhafte Dosierung in Betracht. Zudem falle hier das akut entzündliche Verhalten des Syphilids auf, welches nach der Lokalisation einem Erythema multiforme ähnele. Und Krösl gibt an, daß der Fall mit Neosalvarsankuren weiter behandelt worden sei und auch dabei eine große Resistenz der Erscheinungen gezeigt habe. Er fügt seiner Mitteilung noch hinzu, daß die Stovarsolbehandlung die Vorläuferin der Spirocidbehandlung war. Das Spirocid entspricht nämlich dem Ehrlich'schen Präparat 594 und ist identisch mit Stovarsol. Die Herstellung geschieht von den Höchster Farbwerken, während Stovarsol in Paris von den Etablissements Poulenc Frères vertrieben wird.

Auf der 88. Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte in Innsbruck wurden nun, wie schon erwähnt, mehrere Referate über Erfahrungen mit Stovarsol, dem internen Luesmittel, gehalten. Oppenheim teilte mit, daß er in drei Fällen nun auch Stovarsol mit Erfoig prophylaktisch angewendet habe. Die Zahl der mit diesem Mittel behandelten Personen

belaufe sich jetzt auf 73, die teils Stovarsol, teils Spirocid erhalten hätten. Die Einwirkung des Medikamentes auf die Hauterscheinungen sei stärker, als wie diejenige auf die serologische Reaktion. Als Nebenerscheinungen habe er nur in zwei Fällen leichte Erytheme beobachtet, als günstiger Umstand seien jedoch bedeutende Gewichtszunahmen zu verzeichnen. In der ersten Woche sehe man eine Ueberhäutung der Sklerosen und Schwinden der Infiltrate. Langsam gehe die Drüsenschwellung zurück, und das Exanthem in etwa ein bis zwei Wochen. Am raschesten sei die Wirkung auf die Schleimhauterscheinungen. Ebenso werde das Sekundärstadium gut beeinflußt, weniger das tertiäre. Manchmal seien die Spirochäten schon eine Stunde nach der Eingabe des Mittels verschwunden, und mehrmals sei eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion aufgetreten. Als Abortivum solle man das Mittel nur kombiniert anwenden, und sonst in Fällen, wo Salvarsan nicht gegeben werden könne. Zur Zeit sei ihm noch kein endgültiges Urteil über die prophylaktische Wirkung möglich.

Es schloßen sich dann Mitteilungen von Worms, Berlin-Dahlem, an, welcher an Kaninchen Versuche mit Stovarsol gemacht hatte in der bakteriologischen Abteilung des Reichsgesundheitsamtes, und welcher später des Näheren in einer Zeitschrift nochmals berichtet. Insgesamt hatte er die Versuche an 64 Kaninchen ausgeführt, von denen 28 Tiere Spirocid erhielten und 36 Stovarsol. Es ergab sich, daß merkwürdigerweise in der ersten Zeit der Versuche die von Levaditi und seinen Mitarbeitern angegebenen Dosen von 150, 250 und 330 mg Stovarsol pro kg öfter vertragen wurden, ohne zu einem tödlichen Ausgang zu führen, während in der späteren Zeit fast alle Tiere mit derartigen Gaben zugrunde gingen und sogar auch Dosen von 100 mg bezw. 4×17 mg pro kg, auf mehrere Tage verteilt, zum Tode führten. Es kam auch vor, daß öfter solche Tiere, die größere Dosen erhalten hatten, am Leben blieben, während solche, die kleinere Gaben erhalten hatten, verendeten. Der Autor verwandte bei den Heilversuchen verschiedene Arten von Spirochäten und zwar wurden die Spirochäta cuniculi, der Pallidastamm

des Reichsgesundheitsamtes und der Nichols-und Truffistamm benutzt. Es zeigte sich, daß die einzelnen Stämme verschieden sich verhielten. Während bei den Fällen, in denen der Cuniculi oder der Nichoistamm verwendet war, 170 und 250 mg Stovarsol pro kg die klinischen Erscheinungen zum Schwinden bringen konnten, zeigten sich der Truffi- und R. G. A.-Stamm wesentlich resistenter. Zahlreiche Versager bei therapeutischen hohen Dosen, wie auch bei prophylaktisch dargereichten großen und kleinen Gaben traten auf. Die von Levaditi angegebenen Dosen waren zu toxisch für den überwiegenden Teil der Tiere, bei welchen Gewichtsverlust und eine schleichende Giftwirkung eintrat, die, wenn sie nicht vorübergehender Art war, zum Tode führte. Nach den Erfahrungen des Autors liegen die wirksamen Dosen nahe bei den toxischen. Bezüglich der Präventivbehandlung gibt Worms an, es sei noch nicht zu entscheiden, ob diese nun bei den betreffenden Tieren, wo sie von Erfolg war, zur vollkommenen Verhütung der Infektion oder nur latenten Syphilis geführt habe. Es erkrankten aber unter anderem 4 Tiere, die 2 ½ Stunden vor der Impfung auf nüchternen Magen 33 mg Stovarsol pro kg erhielten — das erste Tier bekam diese Dosis einmal, das zweite zwei-, das dritte und vierte dreimal — mit typischen Erscheinungen, und zwar das erste Tier nach 28 Tagen, das zweite nach 31, das dritte nach 47 und das vierte nach 41 Tagen. Der Autor meinte, daß man bei der Behandlung von Menschen mit Stovarsol große Vorsicht walten lassen müsse.

An der sich anschließenden Aussprache über die Stovarsolfrage beteiligten sich noch verschiedene Autoren, wie auch im Übrigen die Zahl derer, die Versuche mit Stovarsoldarreichung machten, in der Folgezeit sich weiter vermehrte. Der Frankfurter Autor Kolle teilte die Erfahrungen mit, die Collier und Frl. Evers an seinem Institut mit Stovarsolgaben bei Kaninchen gemacht hatten und die in einem später veröffentlichten Artikel ihre Ergänzung finden. Er gab an, daß die Tiere ebenfalls nicht die von Levaditi angegebenne

Dosen vertragen hätten und daß die Heilwirkung gering gewesen sei. Per os verabreicht sei eine bessere Wirkung zu erzielen gewesen, als wenn das Stovarsol injiziert worden sei. Von neun infizierten Tieren hätten fünf trotz Stovarsolverabfolgung typische Schanker bekommen. Die Darreichung wurde in der Weise vorgenommen, daß das Präparat fein verrieben und durch eine Schlundsonde den Tieren verabfolgt wurde, doch war die Wirkung gleich, wenn Stovarsol in Tabletten gegeben wurde. Wie Levaditi ließ man die Tiere 24 Stunden vor der Fütterung nüchtern; aber die von ihm als gutverträglich angegebenen Dosen wirkten derart, daß fast alle Tiere nach einiger Zeit eingingen. Wenn sie sich auch zuerst noch gut befanden, so trat doch die letzten Tage ein starker Durchfall auf. Bei der Sektion fand man eine starke Schwellung und Rötung an der Basis der Markkegel der Niere, zuweilen war auch das Coekum betroffen und sulzig geschwollen. Während Levaditi und Navarro-Martin angegeben hatten, daß bei einer Dosis von 0,66 g Stovarsol pro kg in 19—24 Tagen der Exitus eintrete, daß die Tiere indessen 0,3—0,4 g pro kg ohne jede Schädigung vertrügen und die Heilwirkung bei etwa 0,2 g liege, wurden bei ihnen 0,1 pro kg nur ausnahmsweise von normalen gesunden Kaninchen vertragen. Es ergab sich, daß Stovarsol per os syphilitische Kaninchen erst dann heilte, wenn als Dosis mindestens 0,15 pro kg gewählt wurde, womit die Dosis certe tolerata beim gesunden Tiere nicht unerheblich überschritten wurde. Gab man jedoch eine gutverträgliche Dosis, so erzielte man in der Regel keine Heilung. Die Spirochäten verschwanden zudem gegenüber der Salvarsanbehandlung, die schon 24 Stunden nachher einen negativen Spirochätenbefund bewirkte, ziemlich langsam. Die Autoren meinten ferner, daß zur Behandlung der menschlichen Syphilis große Dosen zur Erzielung des therapeutischen Effekts nötig seien, da die Arsinsäuren schnell ausgeschieden würden. Die Wirkung des Stovarsols auf die Kaninchensyphilis war, wenn das Mittel intravenös gegeben wurde, ebenfalls im Gegensatz zum Salvarsan sehr

langsam, da in den beiden ersten Tagen nach Behandlungsbeginn noch Spirochäten von guter Beweglichkeit in den Schankern nachweisbar waren. Was die erwähnte Toxizität der Stovarsolgaben anbetrifft, so war sie so groß, daß bei den Versuchen, die Collier und Frl. Evers machten, alle Tiere nach einer Dosis von 0,2 g pro kg starben, bevor eine Entwicklung von klinischen Symptomen überhaupt möglich war. Es wurden daher Versuche mit Mindestdosen gemacht. Aber auch bei Experimenten mit mehrmaligen Fütterungen von geringen Dosen starben alle Kaninchen bis auf eines, daß nach 160 Tagen am rechten Hoden einen typischen Schanker mit reichlich Spirochäten aufwies. Der Erfolg der Schutzversuche, bei denen die Tiere am Tage nach der Infektion Stovarsoldosen bekamen, waren ebenfalls ungünstig. Es starben fünf Tiere an einer Dosis von 0,2 und vier nach 0,1 g und das überlebende Kaninchen zeigte nach 46 Tagen an den Impfstellen typisch gut ausgebildete Schanker, wie die Kontrolltiere. Vier weitere Tiere hatten 0,1 g bereits zwei Stunden nach der Infektion erhalten, eines davon starb und bei den drei anderen traten Schanker auf. Dabei hatte Levaditi angegeben, mit Gaben von 0,1 und 0,15 sicheren Schutz erwirkt zu haben. Das Ergebnis ihrer Versuche war also, daß die Heildosen, sollten sie wirksam sein, sehr hohe, beinahe tödliche sein mußten, daß aber auch durch die toxischen Dosen kein sicherer Schutz zu erzielen gewesen war. Es sei noch erwähnt, daß die Forscher das Stovarsol auch gegen die Trypanosomeninfektion angewandt hatten und dabei zu einem ebenso ungünstigen Schluß kamen wie Fourneau.

Im weiteren Verlauf der Aussprache über die Stovarsolfrage teilte G a n s - Heidelberg, seine Erfahrungen darüber der Gesellschaft mit. Bei vier Personen, die eine seropositive Primärlues hatten, schwanden die Spirochäten rasch auf Stovarsol. Sie waren am zweiten Tage nach dreimal zwei Tabletten Stovarsol per os nicht mehr nachzuweisen. Bei täglich fortgesetzten Gaben zeigte sich auch fernerhin, daß die Sklerosen

frei von Spirochäten blieben. Die Wassermannreaktion wurde nicht beeinflußt. Er meinte, Prophylaxe mit Spirocid sei gefährlich, da die Infektion nicht verhütet, sondern nur abgeschwächt werde, und führte noch die Versuche von Steinfeld an, der Rekurrenz-kranke Mäuse und Ratten mit Stovarsol behandelt hatte. Dieser konnte nach anfänglicher Vermehrung zwar ein Schwinden der Spirillen auf Dosen von 0,2—0,6 g beobachten, jedoch traten nach 12—17 Tagen Relapse auf, und mit inneren Organen, besonders dem Hirnbrei, konnten positive Impfungen vorgenommmen werden.

Auch Eliassow, Frankfurt, konnte über Erfahrungen mit Stovarsol berichten. Er sah eine günstige Wirkung auf das Schwinden der Spirochäten. Nach 1—2 g waren sie meist nicht mehr nachweisbar und in zwei Fällen schon nach 0,25 g verschwunden. Es trat eine starke Jarisch-Herxheimer-Reaktion auf und Sklerosen und Papeln waren meist in 2—5 Tagen geheilt. Gewichtszunahme war oft zu beobachten. In fünf Fällen stellte sich bei den Patienten auf Stovarsol jedoch eine Albuminurie ein und einmal ein Durchfall und ein toxisches Exanthem. Dieselben Resultate hatte er bei weiteren Versuchen, die er gemeinsam mit Altmann in einer späteren Veröffentlichung schildert. Hier konnte er noch mitteilen, daß es stets, wenn auch langsam, gelungen war. die Seroreaktion negativ zu machen, bezw. sie negativ zu halten. Mehrmals waren von ihnen Papelreste exzidiert worden, ohne daß Spirochäten nachgewiesen werden konnten. Während die günstige Wirkung des Stovarsols dieselbe war, wie oben angegeben, hatte jedoch ein Fall 3,75 g, gegenüber 1—2 g bei den anderen, dazu gebraucht, hier waren aber auch mit Neosalvarsan und Wismut die Papeln unbeeinflußt geblieben. Zu den erwähnten Nebenerscheinungen der Albuminurie und Exanthemen gesellte sich noch eine Myositis luetica und ein Ikterus.

Pincus, Berlin, der auf dieser Tagung auf die Widersprüche zwischen den Ergebnissen der Tier- und Menschenversuche hingewiesen hatte, und mitteilte, daß

die nichtacetylierte Verbindung der Oxyaminophenylarsinsäure bei Menschen unwirksam sei, sagte an anderer Stelle, daß das Abtöten der Spirochäten in Papeln nur langsam vor sich gehe. Jedoch sei stets eine Wirkung auf die klinischen Erscheinungen zu konstatieren gewesen. Er schlägt vor, für abortive Behandlung jedenfalls stets Salvarsan zu nehmen und überhaupt wo es anwendbar sei. Wegen der bequemen oralen Darreichung empfiehlt er, mit Stovarsol weitere Versuche zu machen.

Es wurden nun weiterhin in dem Jahre 1924 von einer großen Anzahl deutscher Forscher Versuche mit Stovarsol, bezw. dem identischen Spirocid, als internem Syphilismittel gemacht, und teils günstige, teils weniger günstige Erfahrungen gesammelt und veröffentlicht. Auch über die chemischen Grundlagen und Zusammensetzung des Mittels, sowie daran geknüpfte Voraussagen seiner Wirkung, fanden Mitteilungen statt.

Krösl in Innsbruck, den wir schon erwähnt haben, hatte sehr befriedigende Erfolge bei seronegativer Primärlues. Auch bei Sekundärlues bildeten sich die Erscheinungen schnell zurück. Zwei Fälle verliefen ungünstig. Der eine davon war identisch mit dem oben von Gruß-Wien und Krösl geschilderten. Bei dem anderen kam es zu einem fieberhaften Exanthem und Oedem des Gesichtes. Dabei wurde Arsen im Harn ausgeschieden. Es wurde von ihm sowohl Spirocid wie Stovarsol verwandt, und Merk und er selbst konnten nach ausgedehnten Versuchen feststellen, daß die beiden Präparate in ihrer Wirkung auf die Lues gleich sind. Im einzelnen fand er Schwund der Spirochäten bei primärer seronegativer Lues und Sklerosenüberhäutung, die negative Seroreaktion blieb auch bei späteren Kontrollen negativ. Es traten auch keine Sekundärsymptome auf, bei einer Beobachtungsdauer bis zu sieben Monaten. Zu Anfang kam es oft zu kleinen Temperaturzacken. „Das Spirocid", meinte Krösl, „hat also vielleicht die Fähigkeit, seronegative primäre Syphilis zu heilen". Bei drei seropositiven Fällen zeigte sich normaler Heilerfolg betreffs der Sklerosen, die Seroreaktion blieb positiv.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion konnte er nicht beobachten. Bei Sekundärsyphilis wurde die Seroreaktion nie negativ, wenn Spirocid allein gegeben war. Der Autor hat aber mit einer Kombination mit Northovan, (Lösung von Natriumorthovanadinatin Aqu. dest.), gute Erfolge gesehen und empfiehlt dieses zu geben. Die Schleimhauterscheinungen seien durch Neosalvarsan-Northovan besser beeinflußt worden. Tertiäre Lues heilte mit Spirocid nicht rascher, als wenn Jodkali, Quecksilber und Neosalvarsan gegeben wurde. Die Gefäßerkrankungen auf luetischer Basis zeigten auf Stovarsol hin keine Veränderungen, höchstens kam es zu subjektiver Besserung. Dagegen sah Krösl stets gute Heilwirkung bei Lues congenita. Im ganzen, meinte er, werde die Salvarsanwirkung nicht erreicht, doch seien gute Erfolge zu erzielen bei seronegativer Primärlues, wo auch keine Recidive beobachtet werden konnten.

Es seien noch die Erfahrungen von Hoffmann, Weitgasser und Heymann angeführt, die ebenfalls in diesem ersten Jahre der deutschen Stovarsolforschung Versuche mit oraler Syphilisbehandlung gemacht hatten. Hoffmann konnte nach den Erfahrungen an seiner Klinik bestätigen, daß die Spirochäten auf Stovarsol hin nicht nur aus dem Oberflächensekret, sondern auch dem Gewebsaft der Papeln schwanden. Es kam zu einer Herxheimer-Reaktion und schnellem Rückgang der Symptome. Die Dosen von viermal täglich 0,25 g wurden immer gut vertragen, jedoch sah er einmal eine allgemeine Dermatitis, welche auf Natriumthiosulfat-Einspritzung schnell zurückging. Nach fünf- bis sechstägiger Behandlung mit Stovarsol schloß er allerdings Wismut-Salvarsankuren an, und er meinte damals, man solle zur Zeit das Stovarsol zur Therapie der Lues oder zur Prophylaxe noch nicht empfehlen, sondern es sei bezüglich letzterer persönlicher Schutz weiter anzuwenden. Dieser Meinung gab auch von Zumbusch Ausdruck, und Jadassohn, Breslau, welcher es ebenfalls begrüßte, daß das Mittel nur auf ärztliche Verordnung abgegeben werden durfte. Dagegen schreibt Galewsky, Dresden, „Ist Gefahr einer syphilitischen

Ansteckung möglich, oder werde ich erst nach dem Verkehr gefragt, so gebe ich regelmäßig Spirocid".

Weitgasser, Graz, hatte sechs Personen mit Stovarsol behandelt. Bei zwei Primärfällen, die seronegativ in Behandlung kamen, heilten zwar die Primäraffekte ab, jedoch wurde die Wassermannreaktion positiv und war es noch am Ende der Kur. Ferner konnten in den Sklerosennarben noch Spirochäten nachgewiesen werden. Es war also anscheinend nur eine Oberflächenwirkung durch das Stovarsol hervorgerufen. Bei drei seropositiven Fällen gelang es trotz energischer Stovarsolkur nicht, die Seroreaktion negativ zu machen. Außerdem sah er bei fast allen Kranken eine anfängliche Temperatursteigerung. Die Abortivwirkung, die mit Salvarsan möglich war, wurde mit Stovarsol nicht erreicht. Zu diesen Ergebnissen meinte Heymann-Berlin, die Mißerfolge kämen daher, daß täglich Stovarsol ohne Intervalle, wie sonst üblich, gegeben worden sei. Auch hätten die französischen Autoren 12—16 g als Gesamtdosis für den ersten Monat angegeben, nicht, daß man mit dieser Dosis absolut ausreiche. Auch sei nicht empfohlen worden, seronegative Primärfälle mit Stovarsol allein zu behandeln. Ferner erwähnte er einen von Bernard, Brüssel, mitgeteilten Fall, wo ein Mann zwei syphilitische Geschwüre am Penis hatte und wiederholt mit seiner Frau verkehrte. Diese hatte bisher einen vollkommenen negativen Befund gehabt, und man gab ihr nun sechs Tage hintereinander vier Tabletten Stovarsol täglich. Sie blieb auch weiterhin bei monatlich gemachten Kontrolluntersuchungen völlig negativ, obgleich sie trotz Gegenvorschriften am fünften Tage der Kur nochmals Verkehr mit ihrem Manne gehabt hatte. Im übrigen konnte Heymann über eigene Erfahrungen mit Stovarsol an 46 Menschen berichten. Diesen verabfolgte man bei manifester Lues 7—10 Tage Stovarsol und zwar meist 1 g höchstens pro Tag, um dann 3—5 tägige Pausen zu machen. Im ganzen konnte er die von Oppenheim gefundenen therapeutischen Ergebnisse bestätigen. Die Wirkung auf die syphilitischen Erscheinungen war eine

augenblickliche und stürmische. Der Einfluß auf die Wassermannreaktion war langsamer als bei Salvarsan. Er konnte aber Fälle beobachten, wo die Seroreaktion trotz Salvarsanbehandlung konstant positiv geblieben war und jetzt nach Stovarsol negativ wurde. Heymann empfiehlt das Stovarsol in den Fällen intern zu geben, wo keine Injektionen gemacht werden können, und sonst könne man es auch in Kombination rationell anwenden. Ueber die Art und Weise, wie das Stovarsol im Körper umgewandelt wird, hatte Schuhmacher, Berlin, schon auf der Mikrobiologietagung im Juni 1924 in Göttingen einen Vortrag gehalten. Er führte aus, daß das Stovarsol in vitro ebenso unwirksam auf die Spirochäten sei, da es 5-wertiges Arsen enthalte, wie das Salvarsan. Maßgebend sei die Umwandlung in vivo. Während Salvarsan die spirochätizide Wirkung in vivo durch Oxydation erreiche, werde mit Stovarsol nur ein Effekt erzielt, wenn es reduziert und entacetylisiert werde, und diese Fähigkeit wohne dem Körper inne. Nun sprächen aber gewisse Beobachtungen dafür, daß die Entacetylisierung im Körper nur unvollkommen vonstatten gehe, so die, daß Stovarsolurin nach Diazotieren keine Rotfärbung mit alkalischer Resorzinlösung gebe, sowie vor allem daß Ehrlich-Hata eine geringere Wirkung des acetylisierten Salvarsans im Tierversuch feststellten. Daher sei mit diesem Mittel per os eine geringere Wirkung zu erwarten als von Salvarsan intravenös, welches leicht oxydierbar sei. Nur größere Dosen als üblich könnten die notwendige Konzentration des Mittels im Blute erreichen, zumal ein Teil nach der Resorption unverändert ausgeschieden werde. Somit sei ihm auch bei der Prophylaxe wohl das Salvarsan überlegen. Was die primäre Umwandlung des Stovarsols betreffe, so erfolge sie im Darmkanal in das Natriumsalz, in welcher Form es resorbiert werde.

Die eben angeführten Darlegungen gab Schuhmacher auch auf der Sitzung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft am 10. März 1925 kund. Hier konnten noch eine Reihe weiterer deutscher Forscher Beiträge zur Stovarsolfrage liefern, und zwar Bruhns

und Picard, Lesser sowie die schon erwähnten Autoren Pincus und Worms. Letzterer berichtete wieder über Tierversuche und teilte mit, daß ein Kaninchen drei Wochen nach der Impfung und Verabreichung von zweimal 33 mg Spirocid ein oberflächliches Infiltrat bekam. Dieses war dann nach drei Tagen restlos verschwunden, eine Leistendrüse war noch ganz wenig vergrößert, fühlbar. Nach 2 Monaten Erscheinungsfreiheit nahm Worms eine Impfung von der Leistendrüse auf andere gesunde Kaninchen vor, und diese hatte ein positives Ergebnis zur Folge. Bruhns meinte dazu, es sei nicht gesagt, daß man Kaninchenversuche und die dabei beobachteten schlechten Resultate mit den Erfolgen am Menschen in Beziehung setzen könne. Im übrigen habe er und Picard 53 Fälle in Behandlung genommen, die Spirocid und Stovarsol, sowie anschließend Wismut erhielten. Das Mittel wurde nach den Angaben von Levaditi und Oppenheim dosiert gegeben und die volle Kur gemacht mit 56 Tabletten 14 g. In der Mehrzahl der Fälle waren manifeste Erscheinungen der beginnenden Sekundärlues vorhanden und es zeigte sich, daß bei 24 Fällen die Spirochäten aus den Papeln im Durchschnitt nach 11,2 Tabletten á 0,25 verschwanden. Papelreste wurden in 4 Fällen exzidiert und in diesen keine Spirochäten mehraufgefunden. Die klinischen Erscheinungen gingen ganz gut zurück, besser als auf Hg innerlich. Die Einwirkung auf die Wassermann-Reaktion war aber viel unvollkommener als bei Salvarsan. In 3 Fällen zeigte sich auch kein Rückgang der Papeln, nach 34, 37 und 56 Tabletten. Gewichtszunahmen waren durchwegs und Herxheimer einigemale zu konstatieren. Bei 6 Fällen von 48 entstanden leichte Exantheme. Somit erwies sich das Stovarsol wohl als recht wirksames Antilueticum, ohne daß es jedoch die momentane Heilwirkung von Salvarsan erreichte. Daher glauben Bruhns und Picard es in den Fällen empfehlen zu sollen, wo man Salvarsan nicht geben kann und dann in kombinierter Anwendung, oder da, wo man eine eventuelle luetische Infektion fürchten

muß und sonst nicht eingreifen würde. Dabei sei ärztliche Kontrolle anzuraten.

Pincus, der schon erwähnt wurde, gab an, nunmehr ein Material von 70 Fällen zu haben. Bei ihm waren die Resultate mit Spirocid vielfach überraschend gut, die Spirochäten verschwanden schnell und es trat rasche klinische Heilung ein. Exantheme konnte er nicht beobachten, die Wassermann'sche Reaktion wurde zuweilen noch nach 2—3 Monaten negativ. Es kam jedoch vor, daß sie auch während der Kur aus einer negativen zu einer positiven wurde, und Rezidive stellten sich nach einigen Monaten ein.

Weiterhin nahm in der Aussprache noch Lesser das Wort, der gemeinsam mit Soldin das Stovarsol bei der Säuglingslues angewandt hatte. Auf diesem Gebiete hatten auch die Franzosen Cadenaule und Clarac im Sommer 1924 schon mit Erfolg Versuche gemacht. Soldin und Lesser gaben nun bei ihren Versuchen das Stovarsol der Nahrung beigemengt, nachdem es zuvor in Wasser gelöst worden war. Die Kinder nahmen es ohne Widerwillen und vertrugen es gut ohne Beeinflußung der Stuhlgänge, auch die nur wenigen Tagen alten Säuglinge. In der Dosierung begann man mit 2 mal $^1/_4$ Tablette und bald dann 4 mal $^1/_4$ Tablette pro die, um im 2. Lebensjahr auf 4 mal $^1/_2$ Tablette zu steigen. Frische Fälle bei jüngsten Säuglingen zeigten ein außerordentlich schnelles Zurückgehen des makulo-papulösen Exanthems, wie es nur bei Salvarsan sonst stattfand. Gleichzeitig schwanden die Spirochäten schnell und waren nach 48 Stunden im Reizserum meist nicht mehr nachweisbar. Die Wassermannreaktion wurde schwächer, sie wurde zwar nicht negativ, auch am Schluß der Kur nicht, doch war letzteres auch mit Salvarsan nur selten erreichbar. Was auch bei Fällen von schwerer Syphilis ins Auge fiel, war konstant eine gute Gewichtszunahme, die Kinder blühten auf. Wenn Milz- und Leberschwellungen vorhanden waren, so gingen sie auf Stovarsol schnell zurück. Eine Keratitis parenchymatosa bei einem 3- und einem 7jähr. Kinde, die zwei Tabletten Stovarsol täglich

erhielten, zeigte eine vollständige Aufhellung der Hornhaut nach 7, bezw. nach 24 Tagen. Gute Wirkung sahen die Autoren außerdem bei näßenden Ekzemen, und sie meinten abschließend, eine völlige Ausheilung der Säuglingslues sei vom Stovarsol ebensowenig zu erwarten, wie vom Salvarsan, wegen der zu sehr fortgeschrittenen Durchseuchung des Körpers mit Spirochäten.

Auch Oppenheim in Wien hatte eine Reihe kongenital luetischer Säuglinge mit Spirocid, bezw. Stovarsol, behandelt und sah ebenfalls eine günstige und rasche Einwirkung auf die luetischen Erscheinungen. Die Säuglinge vertrugen das Präparat ausgezeichnet und nahmen bedeutend an Gewicht zu. Nur manchmal mußte wegen Diarrhoen und grüner Stühle die Stovarsolbebandlung unterbrochen werden. Deswegen riet er, zur Vermeidung von Magen- und Darmstörungen mit geringen Dosen zu beginnen, und zunächst $^1/_{16}$, eventuell $^1/_{32}$ Tablette zu geben. Diese Dosis soll 2—3 Tage gegeben und dann gleichlange Intervalle eingeschaltet werden. Nach einer Vollkur ist es zweckmäßig, eine Pause einzuschalten, um dann die Behandlung zu wiederholen. Auch ist es nach Oppenheim von Wichtigkeit, daß das Mittel nüchtern verabfolgt und die Nahrung dann erst $^1/_2$ Stunde später dem Kinde gereicht wird. Er empfiehlt jetzt das Spirocid, als das zur Zeit beste Mittel gegen die kongenitale Säuglingslues Im übrigen nahm der Autor eine große Zahl — zur Zeit über 350 — Fälle aller Stadien in Spirocidbehandlung und berichtete darüber auf verschiedenen Tagungen und in den medizinischen Zeitschriften. Die Beobachtungsdauer der Fälle war oft über ein Jahr. Wie an den ersten Kranken, so zeigte auch hier das Stovarsol bezw. das Spirocid, was er nachher fast nur noch anwandte, die günstigen Erfolge. Schnell schwanden die Spirochäten und die syphilitischen Erscheinungen, und es traten starke Jarisch-Herxheimersche Reaktionen auf. Bezüglich der Wassermann Reaktion ergab sich, daß sie zwar langsamer beeinflußt wurde als durch Salvarsankuren, jedoch wurde sie oft noch in der

späteren Zeit, nach Wochen und Monaten, negativ. So kam es vor, daß Patienten mit WaR + entlassen wurden und dann nach einigen Monaten eine seronegative Reaktion aufwiesen. In anderen Fällen wurde sie schon während der Behandlung negativ. Aber bei der alleinigen Behandlung mit Spirocid wurden von 13 Fällen z. B. die Seroreaktionen bei 11 Patienten nicht beeinflußt und nur 2 negativ. Zu Rezidiven kam es in wenigen Fällen. Die Nebenwirkungen traten in Erscheinung als 4 skarlatiforme Erytheme unter 250 Fällen, und einer mittelschweren Dermatitis. Dazu fand sich oft leichtes Fieber nach der 1. Gabe. Das Körpergewicht zeigte häufig Zunahmen. Viele von den in Behandlung genommenen Personen erhielten jedoch Spirocid nicht allein, sondern in Kombination mit Wismut. Dabei ergab sich, daß alle so abortiv behandelten Primärfälle bei einer Beobachtungsdauer bis zu $1^1/_2$ Jahren sowohl in Bezug auf Erscheinungen als auch auf die Seroreaktionen negativ blieben. Aber auch fast alle mit Spirocid und Wismut abortiv behandelten seropositiven Primärfälle wurden erscheinungsfrei und seronegativ. Kombiniert behandelte Sekundärfälle verhielten sich ebenso wie mit kombinierter Neosalvarsankur behandelte. Tertiäre und, wie schon erwähnt, kongenitale Syphilis, wurde schnell und günstig beeinflußt. Wenn die Seroreaktionen auch weniger rasch sich änderten, so verhielten sie sich doch 4—6 Monate nach der Spirocidkur wie nach den Salvarsanbehandlungen. Bezüglich der Prophylaxe blieben die Personen, die der Gefahr einer luetischen Infektion ausgesetzt gewesen und mit Spirocid behandelt waren, bis $1^1/_2$ Jahre später erscheinungsfrei, In solchen Fällen soll man nach Oppenheim Spirocid anwenden, außerdem bei congenitaler Säuglingslues und bei Gummen der Mundhöhle und des Rachens, in welch letzteren Fällen er jedoch Vorsicht wegen eventuellem Glottisoedems anempfiehlt. Im übrigen schlägt er Stovarsol noch vor zur Provokation eines positiven Wassermannes und bei anämischen oder kachektischen Personen als einleitendes Behandlungsmittel oder in sonst für Salvarsaninjektionen ungeeigneten Fällen. Im

ganzen konnte Oppenheim feststellen, daß das Neosalvarsan dem Spirocid überlegen ist, sodaß es für alle oben nicht indizierten Fälle zu verwenden sei.

Als weiterer Forscher machte Spiethoff-Jena methodische Stovarsolkuren. Diese erstreckten sich auf alle Stadien der Lues und währten im Durchschnitt 5 Monate, einige dauerten länger, und die bei den Primäraffekten kürzer. Er nahm die Einteilung in der Weise vor, daß immer 7 Kurtage und 7 Ruhetage aufeinanderfolgten und die Patienten täglich morgens nüchtern 4 Tabletten = 1 g eine Stunde vor dem Frühstück erhielten. Es wurden Früherfolge in allen Stadien der Lues erzielt, besonders bei Prophylaxe, Säuglingslues, Tabes und visceralen Formen. Auch die Dauererfolge waren nicht ungünstig. In 7 von 9 Fällen, welche Primär- und Sekundärlues betrafen, entsprach der Rückgang der syphilitischen Erscheinungen und der Einfluß auf die WaR. im großen und ganzen den Verhältnissen bei der Salvarsankur, ebenso das Anschwellen der WaR. und Ansteigen der Temperatur bei Beginn der Kuren. Jedoch zeigte sich ein schwächerer Einfluß des Stovarsols auf die Spirochäten. Während es nach einmaliger Verabfolgung von Neosalvarsan 0,45 die Regel war, daß die Spirochäten nach 24 Stunden nicht mehr nachgewiesen werden konnten, waren hier die Präparate erst nach 28—76 Stunden spirochätenfrei. Auch bei den 2 anderen von den 9 Fällen war Stovarsol in der oben geschilderten Dosierung gegeben worden, und in diesen versagte es. In dem einen Falle waren sowohl noch nach 11, wie nochmals nach 18 Tagen der Kur Spirochäten zahlreich im Serum der Papeln nachweisbar. Die klinischen Erscheinungen waren nur sehr wenig zurückgegangen, die Wassermannreaktion jedoch, wie die Auswertung ergab, schwächer geworden. Es zeigte sich dann bei der mit Neosalvarsan fortgesetzten Behandlung, daß der Fall auch hier zunächst noch in hartnäckiger Resistenz verlief, jedoch kam es zu einer schnellen Abheilung der Papelbeete. In einem weiteren Falle mußte die Spirocidkur abgebrochen werden, weil nach mehrmonatiger Behandlung neben einzelnen lue-

tischen Papeln am Körper gleichzeitig ein Anstieg der Wassermannreaktion auftrat. Wegen dieser Versager versuchte Spiethoff höhere Gaben. Aber ein Luetiker mit Sekundärsymptomen, der täglich morgens und nachmittags je 4 Tabletten erhalten hatte, zeigte ein spirochätenfreies Präparat erst nach 76 Stunden, und die Magenbeschwerden, die der Patient schon früher zeitweise hatte, traten dabei wieder auf. In weiteren 3 Fällen verabfolgte Spiethoff 8 Tabletten morgens auf einmal und zwar 4 Tage lang, worauf gleichlange Pausen folgten. Bei diesen Fällen traten keine Magen- oder sonstige Beschwerden auf, und die Spirochäten verschwanden nach 28—53 Stunden. So schien es, daß durch Gabensteigerung der Effekt auf das Verschwinden der Spirochäten nicht besonders gebessert wurde. Ebenso werde, sagte Spiethoff, ja auch nach großen Salvarsandosen die WaR. oft auffallend langsam negativ. Auch in anderen Fällen sah der Autor zweifellose günstige Beeinflußung der syphilitischen Symptome, bei Tabes dorsalis gingen auf 2 Tabletten täglich die Schmerzen, Stuhlverhaltung und ähnliche Erscheinungen schnell zurück.

Kromayer-Berlin hatte in seinem Sanatorium 8 Personen mit Spirocid behandelt. Er sah dabei eine schnelle und mächtige Wirkung des Mittels auf die floriden, teilweise sehr heftigen Erscheinungen bei sekundärer Syphilis und auch bei einem Fall von tertiärer Lues der Haut. Aber in 2 von den 8 Fällen mußte er die Kur abbrechen, wegen akuter Arzneiexantheme mit hohen Temperaturen. Er verabfolgte jeden 2. Tag 4 Tabletten Spirocid und es zeigte sich nun bei einem Patienten, daß das bestehende Exanthem schon am 3. Tage abgeblaßt war, während am 5. Tage die nässenden Papeln heilten und andere abgeflacht waren. Am 9. Tage nach insgesamt 4,25 g traten Uebelkeit, Unterleibsschmerzen und solche in den Nackendrüsen, die angeschwollen waren, auf. Dabei war die Temperatur dieses Tages 39,8—40° und der Puls 130. Dazu gesellten sich leichte Diarrhoen und Erbrechen, die Behandlung wurde ausgesetzt. Am nächsten Tage

erschien am ganzen Körper, auch im Gesicht, an den Handtellern und Fußsohlen ein kleinfleckiges, sehr dichtes Exanthem, mit zahlreichen Hämorrhagien. Es schwand dann innerhalb der nächsten 2 Tage unter gleichzeitigem Temperaturabfall und mit Hinterlassung von Pigmentflecken. Auch in einem weiteren Falle kam es zu einem kleinfleckigen, über den ganzen Körper verbreiteten Exanthem, verbunden mit Uebelkeit, und zwar am 11. Tage nach Kurbeginn und 5,5 g insgesamt. Am nächsten Tage war die Temperatur 40° und das Exanthem zeigte eine Konfluenz wie bei Scharlach Das Spirocid wurde ebenfalls abgesetzt, mit dem Erfolge, daß die Temperatur abfiel und der Ausschlag leicht zurückging. Aber am 4. Tage nach Aussetzen der Behandlung kam es ohne weitere Gaben von Spirocid zu einem erneuten Aufflackern des Exanthems und nochmaligem Temperaturanstieg auf 39,4. Allmählich gingen dann in den nächsten Tagen alle Erscheinungen zurück.

Einen weiteren Beitrag zur Stovarsolwirkung bei Syphilis lieferte L u e r s s e n, Königsberg, der 24 Patienten, darunter 3 Frauen, mit Stovarsol behandelte. Es waren 7 seronegative und 5 seropositive Primärluetiker, sowie 10 Fälle von Lues I und 2 seropositive Tertiärfälle. Die Wirkung auf die klinischen Symptome aller 3 Stadien war in der Regel schneller als bei Behandlung mit Quecksilber, oft beinahe so schnell wie mit Salvarsan. Einige Versager waren jedoch auch zu konstatieren. Nach einer 2 maligen Gabe von Stovarsol gingen die Primäraffekte schon zurück und Haut- und Schleimhauterscheinungen zeigten Neigung zur Heilung. Nässende Papeln und Plaques muqueuses überhäuteten sich oft schon in 4—5 Tagen. In dem gleichen Zeitraum waren makulöse Exantheme in der Regel nicht mehr wahrnehmbar, während papulöse manchmal bedeutend länger zur Rückbildung brauchten und einige bis zu 30 Tagen persistierten. 2 tertiär-luetische Fälle mit Erscheinungen reagierten ebenfalls ziemlich prompt, in einem dieser Fälle kam es jedoch zum Rezidiv eines oberflächlichen rasch abgeheilten Gummas nach 4 Wochen. Bezüglich der Dosierung des Mittels schaltete Luerssen nach

3tägiger Behandlungsdauer entsprechende Interwalle ein, wie Levaditi es angegeben hatte, und verabreichte täglich je 3—4 Tabletten in Wasser gelöst auf nüchternen Magen. Wenn die Wirkung auf die Spirochäten erprobt werden sollte, wurde alle 2 Stunden Reizserum entnommen und die durchschnittliche Spirochätenzahl aus 20—30 Gesichtsfeldern und bei geringen Spirochätenmengen aus 30—50 durchgezählten Gesichtsfeldern ermittelt. Fanden sich in 50—100 Gesichtsfeldern keine Spirochäten mehr, so wurde das als negativ gebucht. In dieser Weise untersuchte man z. B. 13 klinische Patienten, während man bei poliklinischen nicht so sorgfältig verfahren konnte. Es zeigte sich nun, daß meist nach den ersten 2—4 Stunden eine Vermehrung der Treponemen um die Hälfte, bis auf das Doppelte der ursprünglich ermittelten Zahl, sowie eine Erhöhung ihrer Beweglichkeit erfolgte. Nach weiteren 6—8 Stunden nahm dann die Zahl der Spirochäten und der Grad ihrer Beweglichkeit ab. Bei 10 von 22 Fällen waren die Spirochäten bereits innerhalb von 24 Stunden nach 1 g Stovarsol verschwunden; in weiteren 5 Fällen innerhalb von 48 Stunden nach 2mal 1 g Stovarsol. In den 5 folgenden Fällen mußten 3 g Stovarsol gegeben werden, um die Spirochäten innerhalb von 3—4 Tagen zum Schwinden zu bringen. Nur bei 2 Kranken mit seronegativer Lues I wurden auch nach 14 Tagen und mehr immer wieder Treponemen nachgewiesen. Sie schwanden jedoch prompt und dauernd bei Weiterbehandlung mit Salvarsan. Außerdem fand der Autor einmal wie auch Pincus im Reizserum nach Abschaben des Epithels Spirochäten in überhäuteten Primäraffekten. In 8 Fällen beobachtete Luerssen am Abend des ersten Stovarsoltages einen oft mit Schüttelfrost einsetzenden hohen Fieberanstieg. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion trat bei 15 Kranken auf: Papeln wurden sukkulenter und es kam zu einem stärkeren Oedem der Vorhaut, vorübergehenden Anschwellen der Leistendrüsen, intensiverer Rötung der Roseola, und in 2 Fällen zur Provokation einer solchen, durchschnittlich 12—24 Stunden nach Einnahme des Stovarsols. Bezüglich der Wassermann-

Reaktion kam es zu keiner wesentlichen Beeinflußung bei einer 3 Wochen dauernden Stovarsolbehandlung. Von 7 Fällen seronegativer Lues I blieben 5 dauernd negativ und bei 2 Kranken kam es während der Kur zu einer positiven Schwankung, die auf mit Wismut kombinierte Weiterbehandlung bald wieder negativ wurde. Die positive Reaktion von 17 Kranken mit Lues I, II und III wurde durch Stovarsol nicht beeinflußt. Die WaR. wurde aber erfahrungsgemäß auch bei kombinierten Salvarsankuren erst am Ende oder nach der Kur negativ. Bei Anwendung von kombinierter Stovarsol-Wismutbehandlung hatte der Autor annähernd die Resultate wie mit Salvarsan und Wismut. In dieser Weise behandelte Kranke konnten nach 6—8 Wochen mit negativer WaR. entlassen werden. Nebenerscheinungen traten auf bei 4 von 24 Kranken in unangenehmer Weise. Eine Patientin bekam Fieber bis 40°, Magenschmerzen und Erbrechen, und auch bei einer anderen zeigten sich stärkere Magen- und Darmbeschwerden, weshalb die Kur unterbrochen wurde. 2 weitere Kranke hatten über Dermatitiden zu klagen, welche von Fieber und Jucken begleitet waren. Auch diese heilten nach Aussetzen des Stovarsols. Luerssen meint, diese Erscheinungen seien verständlich, wenn man an die Tatsache denke, daß mit Stovarsol größere Arsengaben zugeführt würden als mit Salvarsan. Somit zeigte sich auch hier das Stovarsol wohl als ein recht wirksames Antiluetikum, das jedoch nicht an die Salvarsanerfolge heranreichte. Der Autor weist auf den Wert einer Stovarsolkur für die Fälle hin, wo Salvarsan aus irgend welchen Gründen nicht appliziert werden kann.

Beutl in Brünn hatte ebenfalls Versuche mit interner Stovarsoldarreichung gemacht. Auch hier erwies sich das Mittel als nicht immer zuverlässig. Unter 7 seropositiven Sklerosen war eine, bei der auch nach 6 Tagen und nach 5 g Stovarsol noch Spirochäten zahlreich auffindbar waren, und der Zustand der Sklerose hatte sich nicht verändert. Bei einem 2. Kranken war noch nach 22 g und 22 Tagen unveränderte Sklerosis seropositiva zu konstatieren. In 4 Fällen traten Heilungen

in den ersten Tagen der Behandlung ein und Spirochäten konnten nach 2—3 Tagen nicht mehr gefunden werden. Toxische Wirkungen hatte das Mittel nicht. Bei 2 Fällen von Lues gummosa heilten die Erscheinungen nach 20 g Stovarsol, die WaR. war jedoch noch +++ nach 1, 2 und 4 Monaten, während eine Periostitis luetiea nach 10 g sich nicht veränderte und nach 2 Monaten noch 3fach positiven Wassermann hatte.

Wie in Deutschland, so wurden auch im Auslande viele Erfahrungen mit Stovarsolbehandlung gesammelt und die Anzahl der darüber erschienenen Publikationen wurde immer größer. Es seien zunächst die Mitteilungen von Lehner und Radnai in Budapest erwähnt, die in der „Medizinischen Klinik" berichten. Diese Autoren gaben 4 Tage lang täglich 4 Tabletten auf nüchternen Magen, und ließen dann jeweils eine Pause von 3 behandlungsfreien Tagen folgen. Insgesamt wurden 14—16 g Stnvarsol verabfolgt. In einem seronegativen Primärfall waren nach 8tägiger Behandlung noch Spirochäten nachweisbar und die WaR. 2fach positiv geworden. Dabei waren die Drüsenschwellungen unverändert und es zeigte sich eine beginnende Ueberhäutung des Ulcus von den Rändern her. Bei einem 2. Fall blieb die WaR. zwar negativ, jedoch konnten in den ersten Tagen immer Spirochäten nachgewiesen werden, bis zum 5. Tage, wo sie verschwanden. Das Ulcus war in Rückbildung begriffen und 2 Tage später dann überhäutet. Bei einem 3. Patienten wurde ebenfalls wegen unverändertem Status nach anfänglichen Stovarsolgaben eine kombinierte Neosalvarsanwismutkur eingeleitet, hier waren sowohl das Ulcus, wie die geschwollenen Drüsen und der positive Spirochätenbefund unbeeinflußt geblieben. Somit waren die Erfolge nicht sonderlich günstig bei den Primärfällen, zumal auch das Auftreten eines Sekundärsymptomes, eines großpapulösen Syphilides, durch Stovarsol nicht verhindert wurde. Im sekundären Stadium sahen die Autoren ebenfalls eine geringere und langsamere Einwirkung des Mittels als wie von Salvarsan. Die WaR. wurde nicht beeinflußt, und sie schlossen auch hier Wismut-Neosalvarsankuren an. Nach den ersten

4 Behandlungstagen vergingen auf Stovarsol die subjektiven Erscheinungen, Kopf- und Gliederschmerzen. Rascher als die Hauterscheinungen der Lues II gingen Schleimhautsymptome zurück und nach etwa 4 g schwanden Halserscheinungen wie Plaques auf den Tonsillen. Die Roseola blaßte dann ab nach 6,0—8,0 g. So kam es zu einer Rückbildung sämtlicher Symptome, während die WaR. nach 16 g unverändert positiv blieb. Nebenerscheinungen wurden von Lehner und Radnai in 2 Fällen beobachtet. Beide Male kam es 6—8 Stunden nach Einnahme von 0,5 g zu Schüttelfrost, Temperaturanstieg und Magenschmerzen, bezw. Durchfall. Deshalb wurde die Kur abgebrochen. Abschließend meinten die Autoren, das Stovarsol nur in Ausnahmefällen, wo aus äußeren Gründen die Salvarsanbehandlung nicht möglich sei, empfehlen zu sollen. Und auch hier sei dann zu einer beispielsweise mit Quecksilber, kombinierten Kur zu raten.

Ueber einen Fall von hochgradigen Intoxikationserscheinungen nach Stovarsoldarreichung berichtete Schwarz, Lemberg. Und zwar erlebte er die Intoxikation an sich selbst, nachdem er wegen einer eventuellen Infektion bei Ausübung der ärztlichen Tätigkeit Stovarsol vorbeugenderweise genommen hatte. Nach 0,25 g schon, die nach der Mahlzeit genommen waren, stellte sich eine allgemeine akute juckende Dermatose ein. Am nächsten Tag nahm Schwarz weitere 3 Pastillen und das Exanthem wurde noch stärker, ferner trat ein Quinke'sches Oedem an den Händen auf, sowie Fieber und Allgemeinstörungen. Der Autor ließ nun 3 Tage lang das Stovarsol fort, worauf die Erscheinungen zurückgingen. Nach nochmals 2 Tabletten jedoch kam es zu einer Exazerbation des Exanthems und schmerzhaften Drüsenschwellungen, besonders der Inguinalgegend. Die Abendtemperaturen waren 39°. Kopfschmerzen, Diarrhoen und Schmerzempfindlichkeit längs der Lymphgefäße der Beine, sowie Benommenheit gesellten sich dazu. Nach etwa 2 Wochen klang das Exanthem ab. jedoch kam es zu einem Auftreten von zahlreichen Petechien, die die Axillar- und Ellenbeugengegend bevor-

zugten. Eine spätere Untersuchung des Blutes ergab Eosinophilie. Die noch bestehenden Erscheinungen begannen nach 4 Wochen zu schwinden. Schwarz meint wegen dieser Erfahrungen, man solle vom Stovarsol erst Probedosen versuchen.

Ein weiterer Fall von stärkerer Intoxikation konnte von Bory beobachtet werden. Er gab 3 Tage lang je 3 Tabletten, welche anstandslos vertragen wurden und schaltete dann ein behandlungsfreies Interwall von 8 Tagen ein. Darauf erhielt der Kranke wiederum Stovarsol, jedoch nach 3 Tabletten schon traten Erbrechen, Darmkoliken und ein schlechter Puls auf, während die Temperatur auf 39° stieg. Am nächsten Tage zeigten sich düsterrote Flecke an den etwas oedematösen Beinen. Die Erscheinungen klangen am 4. Tage ab und die angeschlossene Wismutkur wurde gut vertragen.

Die Franzosen Sézary und Pomaret hatten Versuche mit Hühnern gemacht. Sie fanden, daß Stovarsol per os verabreicht, auf Hühnerspirillose eine Wirkung ausübte, die dem intravenös applizierten Salvarsan nur wenig nachstand. Aber auch an Menschen wurden von den Franzosen viele Stovarsolerfahrungen gesammelt. Auch hatten zwei Forscher ausgedehnte Versuche zur genauen Bestimmung des Arsengehaltes des Stovarsols gemacht. Diese letzteren, Leulier und Fouillouze, konnten bei einer Reihe von Untersuchungen für Neosalvarsan einen durchschnittlichen Arsengehalt von 20,31—20,97 % feststellen. Bei Stovarsol wurden 27,19 bis 27,45 % gefunden.

Nicolau hatte Stovarsol zur Behandlung von Kranken teils allein, teils in Kombination mit Wismut gegeben und sah nur einmal leichte Temperaturen auftreten. Die Spirochäten waren immer nach 2—3 Tagen verschwunden, wobei die Patienten 1—2 g täglich erhielten. Diese Dosis gab er 4—5 Tage lang und machte dann gleich lange Pausen. Da jedoch von 4 behandelten Fällen 3 rezidivierten, wandte er nunmehr nur kombinierte Behandlung an, und er empfiehlt dazu besonders Trépol und Néotropol.

Einen weiteren Fall, bei dem Stovarsol versagte, jedenfalls nach den Ergebnissen der Serountersuchung, beschreibt Audry. Eine Frau hatte sich durch Küssen beim Gesellschaftsspiel einen P. A. zugezogen. Dieser wurde anfangs nicht diagnostiziert, jedoch wurde sogleich beim Auftreten von Sekundärsymptomen die Behandlung eingeleitet. Eine gleichzeitige Untersuchung des Ehemannes ergab, daß dieser sowohl in bezug auf Erscheinungen, als auch seiner Seroreaktion sich negativ verhielt. Man gab ihm aber prophylaktisch Stovarsol. 2 Monate, nachdem die Frau ihre 1. Kur beendigt hatte, wurde wiederum das Blut des Ehemannes untersucht und es ergab sich, obgleich er während der ganzen Zeit streng beobachtet worden war und nirgends eine sichtbare Eintrittspforte für das Syphilisgift gehabt hatte, daß die WaR. nunmehr positiv war. Somit hatte das Stovarsol, wie die Autoren meinten, zwar genügt, um die Ausbildung eines Primäraffektes zu verhindern, jedoch war keine Sterilisation des Körpers von ihm erzielt worden.

Ueber eine durch die Spirochäten bewirkte Späterkrankung, die Progressive Paralyse, teilten die Franzosen Sézary und Barbé Erfolge mit Stovarsol mit. Sie behandelten 23 Kranke und wollen im allgemeinen eine bemerkenswerte Besserung gesehen haben. Jedoch hatten sie in diesen Fällen das Stovarsol nicht per os gegeben, sondern es injiziert.

In Belgien hatten Morelle und Bessemanns Luetiker mit oraler Stovarsoldarreichung behandelt. Es standen ihnen eine große Zahl von frischen Fällen zur Verfügung und diese wurden zwar beeinflußt, jedoch konnte man ein Negativwerden der Seroreaktionen nur sehr schwer erreichen. Auch blieben die Reaktionen in keinem Falle dauernd negativ. Im ganzen fanden sie Stovarsol zu wenig wirksam, sodaß sie auf seine weitere Anwendung verzichteten. Dieser Meinung schloß sich Versraeten auf Grund eigener Erfahrungen an.

Ein weiterer Forscher, Mierzecki, berichtete der Lemberger Dematologischen Gesellschaft über 10 von ihm mit Stovarsol behandelte Fälle. Er hatte dieselben Erfolge wie Oppenheim, konnte jedoch keine Herx-

heimer-Reaktion feststellen. Außerdem war bei einer Lues ulcerosa auch nach 14 g Stovarsol das Ulcus noch unverändert erhalten, während zudem eine Polyurie auftrat.

Piero de Favento ferner wandte Stovarsol in Dosis von je 4 g bei 2 Personen an, die mit an syphilitischen Ulcera leidenden Kranken verkehrten, und konnte auch nach 2 und 3 Monaten keinerlei Krankheitserscheinungen beobachten. Auch die Wassermann-Reaktion blieb negativ. Auch von Yovanovitch waren Stovarsol-Erfahrungen gesammelt worden und dieser Autor sah zwar eine gute Wirkung auf die in der Haut lokalisierten Krankheitsprodukte aller Stadien, jedoch wurden die tieferen pathologischen Veränderungen und die Seroreaktion nur ungenügend beeinflußt. In prophylaktischer Hinsicht ergaben sich dagegen gute Erfolge, indem bei 50 gesunden Individuen, die mit florid luetischen Personen verkehrt hatten, Stovarsol per os den Ausbruch der Krankheit verhindert hatte.

In vielen anderen Ländern wurden noch Versuche mit Stovarsol gemacht und seine Wirkung auf die Syphilis erprobt. In Russland wurde so als mit Stovarsol identisch das Stovarsolan hergestellt und Rosentul-Astrachan sah bei einer nichtsyphilitischen Patientin, welche mittels Skarifikationen an beiden Armen nun infiziert wurde, gute Schutzwirkung des Stovarsols.

Mit diesem seien die Schilderungen der Ergebnisse der internen Syphilisbehandlung mit Stovarsol abgeschlossen. Wenn auch zur Zeit die Zahl der vorliegenden Publikationen über die gesamte Stovarsolfrage mehrere Hundert betragen soll, woran das Ausland einen großen Anteil hat, so möchten doch vielleicht obige Mitteilungen, welche auf Grund der in den deutschen medizinischen Zeitschriften erschienen Abhandlungen und den Besprechungen ausländischer Literatur verfaßt wurden, es gestatten, sich ein Bild über die Wirkungsart des oralen Syphilismittels zu machen.

Was nun das Gesamtresultat der hier besprochenen Untersuchungen anbetrifft, so ergaben sich bei der Prophylaxe der menschlichen Syphilis gute Erfolge mit Stovarsol, wie aus den Mitteilungen von Levaditi und seinen Mitarbeitern, Yvanovitch, Oppenheim nnd Spiethoff zu entnehmen ist. Dagegen konstatierte Audry einen Versager. Bei der Therapie der Syphilis der verschiedenen Stadien zeigte Stovarsol ebenfalls eine zweifellose und günstige Wirksamkeit, es kam sowohl zu einem Schwinden der Spirochäten wie der syphilitischen Erscheinungen. Jedoch bewiesen die des öfteren aufgetretenen Rezidive und seine gelegentlich schwächere und langsamere Einwirkung, daß mit diesem internen Luesmittel nicht die Zuverlässigkeit des Neosalvarsans erreicht werden konnte. Die WaR. wurde unter der Stovarsolbehandlung oft aus einer negativen zu einer positiven, und im ganzen ebenfalls viel langsamer und oft überhaupt nicht beeinflußt. Dagegen fanden sich oft bessere Resultate bei der therapeutischen Wirkung und Aenderung der WaR., wenn Stovarsol, gewissermaßen als Adjuvans, mit anderen Mitteln kombiniert gegeben wurde. Was die Beobachtung der deutlichen Heilwirkung sowie des Auftretens von Rezidiven und Versagern und den Stärkegrad der Einwirkung anbelangte, so machte es keinen besonderen Unterschied, ob es sich um das Primär-, Sekundär- oder Tertiärstadium handelte.

Bei der Dosierung des Mittels war es von Wert, daß das Stovarsol des Morgens nüchtern gegeben wurde und nach einigen Behandlungstagen freie Interwalle eingeschaltet wurden. Oppenheim machte, wie erwähnt, nach 3 oder 4 Behandlungstagen gleich lange Pausen. Als Gesamtdosis für eine Kur im 1. Monat empfahl Levaditi 14—16 g.

Das Stovarsol löste, wie wir gesehen haben, vielfach Intoxikationserscheinungen aus. So kam es besonders häufig zum Auftreten von Exanthemen und Fieber, sowie gelegentlich von Magen- und Darmstörungen. Abschließend ist somit zu sagen, daß es nicht gelang, mit diesem internen Mittel eine so sichere

und starke Wirkung auf die Lues wie mit Neosalvarsan intravenös zu erreichen.

Es dürfte nun noch von Interesse sein, daß das Stovarsol außer bei der Syphilis auch bei anderen Krankheiten Erfolge hatte, und es sei gestattet, darauf noch kurz einzugehen. So wurde das Mittel bei Amöbenruhr mit gutem Erfolge angewandt, wie Foster M. Johns und Chaille Jamison in New Orleans, Petzetakis in Alexandrien, Elders in Holland und Yovanovitch unter anderen berichten. Bei Lamblieninfektion zeigte sich den 3 letzteren ebenfalls eine günstige Beeinflußung, und Baermann konnte Stovarsol bei Framboesie mit gutem Nutzen geben. Ferner wirkte es auch zum Teil bei Malaria, sowie gut bei Plaut-Vincent'scher Angina und Yaws. Tezner in Wien empfiehlt es bei nichtluetischen, schlecht gedeihenden Säuglingen auf Grund glänzender Erfahrungen, und neuerdings probierte es Sternbach auch als Harndesinfiziens bei postgonorrhoischen Cystitiden und Urethritiden, und er gibt an, mehrere Patienten geheilt oder doch sehr gebessert zu haben.

---

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. von Zumbusch für die Ueberlassung der Arbeit, sowie Herrn Privatdozenten Dr. J. Mayr für die freundliche Durchsicht derselben und die Uebernahme des Referates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

---

## Lebenslauf.

Am 19. Mai 1901 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Karl Kinkeldey und seiner Gemahlin Alma, geb. Dirks, zu Bad Pyrmont geboren.

Ich besuchte zunächst die dortige Bürger- und Realschule, um dann in Quarta in das Gymnasium in Hameln überzutreten. Nach Absolvierung des Gymnasiums und der Erlangung der Reife im Februar 1920 wandte ich mich Ostern desselben Jahres dem medizinischen Studium zu. Bis zum Physikum studierte ich in Göttingen und verbrachte die klinischen Semester in Kiel und München. Hier bestand ich das medizinische Staatsexamen am 28. Juni 1926 und trat im August des Jahres als Medizinalpraktikant in das Krankenhaus I. d. I. ein.

## Literatur.

Altmann u. Eliassow: Erfahrungen über die Behandlung der Syphilis mit Stovarsol, Med. Klinik, 25, Nr. 27.

Audry: Syphilis sérologique d' emblèem après stovarsol préventiv. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 20, Heft 9/10.

Berliner Dermatologische Gesellschaft: Sitzung am 10 März 25, Zentrlbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. und dermat. Ztschr. Bd 44, Heft 1.

Bory: Un cas d'intoxikation par le stovarsol au cours d'un traitement préventiv de la syphilis. Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 9, H. 9.

Beutl: Zur Stovarsolfrage. Dermatol. Wochenschr. 25, Nr.16.

Bruhns u. Picard: Zur Frage d. Syphilisbehandlung mit Spirocid u. Stovarsol. Med. Klinik 25, Nr. 17.

Collier u. Evers: Untersuchungen über die Heil- und Schutzwirkung d. Stovarsols bei experimenteller Kaninchensyphilis u. Trypanosomeninfektion. Dermat. Ztschr. Bd. 44, H. 1.

Elders: Überempfindlichkeit gegenüber Stovarsol, Ztrbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 18, Heft 3—4.

Fourneau: Sur l'emploie oxiaminophènylarsinique et des acides arylarsinique en général dans le traitement des spirilloses et des trypanosomiases. (Note préliminaire) Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 14, H. 3—4.

Derselbe; Navarro-Martin et Trèfouel: Les dèrivès de l'acide pénylarsinique (arsenic pentavalent) dans le traitement des trypanosomiases et des spirilloses expérimentales, Relation entre l'action therapeuthique des acides arsiniques aromatiques et leurs constitution. Ztbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 12, H. 1—2.

Fuorniér; Guénot et Schwartz: Premiers résultats du traitement de la syphilis par l'acide oxyphénylarsinque (sel de soude) ou „189" Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 5 Heft 4.

Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien: Sitzung vom 28 Oktob. 1925, Wien. Med. Wochenschr 1925, Nr. 48.

Galewsky: Zur Umfrage über die Behandlung der Syphil. Med. Klinik Nr. 51.

Gruss: Zur Frage des Stovarsols, Wiener Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 13.

Heymann: Die bisherigen Ergebnisse der antisiphilitischen Prophylaxe und Therapie mit Stovarsol. Ztrbl. f. innere Medizin, 1924, Nr. 28.

Derselbe: Stovarsoltherapie, Fortschritte d. Medizin, 25, Nr. 1.

Derselbe: Über moderne Luesprophylaxe nebst einem Beitrag zur Kenntnis der Phenylarsinsäuren. Fortschritte der Medizin, 1925, Nr. 7.

Jadasson: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 27.

Johns und Jamison: Behandlung d. Amöbenerkrankungen mit oral verabfolgtem Stovarsol. Dtsch. Med. Wochenschr., 1925, Nr. 37.

Hoffmann: Über Spirocid, Stovarsol und Syphilisschutz. Derm. Ztschr. 1924, Bd. 42, Heft 2.

14. Kongreß der deutschen dermatologischen Gesellschaft in Dresden. Derm. Ztschr., Bd. 44, Heft 4—6.

Kritschewsky und Rosenholz: Über die Toxizität u. die therapeutische Wirkung des Stovarsolans. Ztrbl. für Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 17, Heft 15/16.

Kromayer: Spiriocidexantheme. Deutsche Med. Wochschr. 1925, Nr. 3.

Krösl: Versuche und Erfahrungen mit Stovarsol und Spirocid. Wien. Med. Klin. Wochenschr. 1924 S. 1209.

Lehner und Radnai: Das Stovarsol in der Syphilistherapie. Med. Klin. 1925. Nr. 9.

Levaditi et Navarro-Martin: Action préventiv et curativ dans la syphilis du dérivé acétylé de l'acide oxyiminophénylarsinique (sel de soude) Ztrbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 5, H. 5,

Derselbe et Navarro-Martin: Action thérapeutique de l'acide oxiaminophènylarsinique dans la spirillose des poules et la syphilis expèrimentale du lapin. Zbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 5, H. 7.

Levaditi: Die Prophylaxe der Syphilis. Rede, gehalten im Institut Pasteur. Berlin, Pharmazeutisches Versandhaus, G.m.b.H. 1923. Übersetzung von Heymann.

Derselbe; Navarro-Martin, Fournier, Guénot et Schwartz: Recherches sur l'action curativ et préventiv de l'acide acétyloxyaminophénylarsinique (190 ou Stovarsol) administrè par voie digestiv dans la syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1924, Nr. 11 und Zentralbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 7, H. 6.

Levaditi: The therapeutic properties of stovarsol. Ztrlbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 20, Heft 11—12.

Leulier et Fouillouze: Dosage de l'arsénic et du soufre dans deux médicaments: Novarsénobenzol et stovarsol. Zbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 17, H. 15/16,

Luerssen: Die Behandlung der Syphilis mit Stovarsol (Spirocid) insbesondere dessen Wirkung auf die Spirochaeten. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 15.

Mierzecki: Über die Stovarsolbehandlung, Lemberger Derm. Gesellschaft, Ztrbl. f. Haut- und Gesch.-Krankh. Bd. 16, Heft 8/9.

Morelle et Bessemans: Traitement de la syphilis récente par le stovarsol. Ztbl. f. Haut- u. Geschl.-Krank. Bd. 17, Heft 9—10.

Nikolau: Quelques cas de syphilis traités par le bismuth et le stovarsol. Ztbl. f. Haut- u. G.-Krankh. Bd. 17, Heft 7/8.

Oppenheim: Über Versuche der internen Syphilisbehandl. mit Stovarsol. Vorläufige Mitteilung. Wiener Klinische Wochenschr. 1924 Nr. 12.

Derselbe: Zur Frage des Stovarsols. Win. Klin. Wochenschr. 1924, Heft 17.

Derselbe: Über die innere Behandlung der Syphilis mit Spirocid u. Stovarsol. Wien. Med. Wochenschr. 1925, Nr. 14.

Derselbe: Indikationen des Stovarsols bei Behandlung d. Lues. Wien. Med. Wochenschr. 1926, Nr. 30.

Petzetakis: Das Stovarsol während des akuten Stadiums der Amöbendysenterie, der Lambliose und anderer intenstinaler Parasitosen, seine wahrscheinl. vorbeugende Wirkung gegen die Amöbeninfektion. Deutsche Mediz. Wochenschr. 1925, Nr. 23.

Pincus: Über den Schutz vor der Syphilisinfektion durch interne Medikamente. Med. Klin. 1924, Nr. 22.

Pomaret: Recherches chimiothérapiques sur l'activité spirillicide et le mode d'emploi des mèdikaments antisyphiliques. Ztrbl. f. Haut- u. G.-Krankh. Bd. 11, H. 1-2.

Rosentul Astrachan: Über Stovarsolan. Ztrbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 17, S. 350.

Sézary et Pomaret: L'action spirillicide des composés arsénicaûx 914 et 190 aministrés par voie buccale. Ztrbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 9, Heft 6/7.

Sézary et Barbé: Recherches sur la chimiothérapie de la paralyse générale. Ztrbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 20, Nr. 13/14.

Dieselben: Recherches sur le traitement spézifiques de la paralyse général et en particulier sur l'action du stovarsol. Ztrbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 16, Heft 10—11.

Soldin u. Lesser: Stovarsol bei Säuglingssyphilis. Deutsche Med. Wochenschr. 1925, Nr. 24.

Steinfeld: Ein Beitrag zur experimentellen Prüfung von Stovarsol u. Spirozid. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 48.

Sternbach: Ein neuer Weg der Behandlung der Harninfektion. Win. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 23.

Spiethoff: Erfahrungen mit Stovarsol. Med. Klin. 25, Nr. 6.

Derselbe: Bericht über Stovarsol und Spirocid. Sitzung der Med. Gesellsch. Jena, am 15. Juli 1925. Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 18, H. 12.

Schwarz: Ein Fall von hochgradigen Intoxikationserscheinungen nach Stovarsoldarreichung. Med. Klinik, 1925, Nr. 18.

Schuhmacher: Zur Stovarsolfrage. Derm. Wochenschr. 1924, Nr. 38.

Tezner: Über Stovarsolbehandlung bei Säuglingen. Wiener Klin. Wochenschr. 1925, S. 1336.

88. Versammlung deutscher Naturforscher u. Ärzte in Innsbruck. Bericht in Derm. Zeitschr. Bd. 42, Heft 6 u. Ztrbl. für Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 14, H. 7.

Weitgasser: Erfahrungen mit Stovarsol. Med. Klinik 1924, Nr. 28.

Wiener Dermatologische Gesellsch. Sitzung am 28. II. 1924, Bericht in Ztrbl f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 12, H. 5-6,

Dieselbe: Sitzung vom 28. V. 1925, Bericht im Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 18, H. 3-4.

Worms: Weitere experimentelle Untersuchungen zur Stovarsolfrage. Deutsche Med. Wochenschr. 1925. Nr. 11.

Yovanovitch: Le stovarsol (acide acétyloxyaminophénylarsinique) Ses indications therapeuthiques: prophylaxie et abortion de la syphilis. Diss. Paris 1924, Ztrbl. für Haut- und Geschl.-Krankh. Bd. 14. H. 3—4.

v. Zumbusch: Stovarsol. Münch. Med. Wochenschr. 1924, Nr. 24 und 26.

Derselbe: Zur Umfrage über die Behandlung der Syphilis. Med. Klin. 1925, Nr. 51.